

筋ジストロフィー症に対するレスベラトロールを使った 自主臨床研究開始のお知らせ

～長寿遺伝子活性化による筋ジストロフィー治療の世界初の取り組み～

<研究の概要>

この度、札幌医科大学附属病院において、筋ジストロフィー症の患者さんに対してレスベラトロールを用いた探索的治療研究を実施することになりましたのでお知らせいたします。

札幌医科大学筋ジストロフィー症治療研究グループ（医学部小児科学講座 堤裕幸（つつみひろゆき）教授、医学部神経内科学講座 下濱俊（しもはましゅん）教授、保健医療学部理学療法第一講座 小塚直樹（こづかなおき）教授、医学部薬理学講座 堀尾嘉幸（ほりおよしゆき）教授らを中心とするグループ）は、これまでの研究成果を元に、レスベラトロールの安全性と有効性を確かめる自主臨床研究を開始いたしました。

本学では10年以上にわたりサーチュイン（長寿遺伝子産物）に関する研究を精力的に進めてきました。その研究の中から、サーチュインの1つSIRT1が筋ジストロフィー症の進行を抑制する機能を持ち、SIRT1を活性化するレスベラトロールが動物モデルの筋ジストロフィー症に有効であることを2011年に世界で初めて報告しました。この成果やその後の研究から得られた知見を元に、今回、初めて筋ジストロフィー症の患者さんにレスベラトロールを投与して、その安全性と有効性を検討する治療研究を開始いたしました。

<研究のポイント>

- ・ SIRT1 は、酵母の寿命を伸ばす長寿遺伝子産物 Sir2 の仲間で、サーチュインとも呼ばれています。タンパク質を脱アセチル化する酵素で、筋肉にも存在しています。
- ・ SIRT1 を活性化すると細胞の酸化ストレスが低下し、細胞死が抑制されます。
- ・ レスベラトロールはぶどうや赤ワインに含まれるポリフェノールであり、SIRT1 を活性化させます。
- ・ ドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症モデルマウスにレスベラトロールを経口投与すると、筋の酸化ストレス量の低下、骨格筋量の増加、遅筋の増加、筋繊維化の抑制、血清クレアチンキナーゼの低下、筋力と筋の持久力の増加、さらに心筋障害の低下が観察されました。
- ・ ドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症はジストロフィンという、細胞の膜のタンパク質と細胞内の骨格であるアクチンとを繋げる働きをするタンパク質の異常により発症します。次第に筋力が低下していき、心不全をも発症する疾患であり、よい治療法がありません。
- ・ ベッカー型筋ジストロフィー症もジストロフィンの異常で発症します。ジストロフィンの機能が少し残っているためにドゥシャンヌ型よりも筋力低下が比較的軽いのですが、やはりよい治療法はありません。
- ・ 福山型筋ジストロフィー症はフクチンという酵素の異常で発症します。筋力が先天的に弱く、心不全も起こりえます。こちらも同様に、よい治療法がありません。

<研究の背景・実施期間など>

[研究の背景]

- ・これまでの研究により、長寿遺伝子産物 SIRT1 が細胞の酸化ストレス抵抗性を高めて、細胞死を抑え (Tanno *et al.* J Biol Chem. 282, 6823-6832, 2007)、レスベラトロールの投与は SIRT1 活性化を介して細胞内酸化ストレスを低下させ、細胞死を抑制しました。レスベラトロールは心筋細胞では細胞内の SOD2 (MnSOD/スーパーオキシドディスムターゼ)量を増加させて酸化ストレス量を低下させることを明らかとしました (Tanno *et al.* J Biol Chem. 285, 8375-8382, 2010)。
- ・心不全は細胞内酸化ストレスの増加により病気が進行します。心不全を自然発症する TO-2 ハムスターにレスベラトロールを経口投与すると、心筋の SOD2 が増加して心不全の発症が遅くなり、寿命が有意に延長しました (Tanno *et al.* J Biol Chem. 285, 8375-8382, 2010)。
- ・筋ジストロフィー症では骨格筋の酸化ストレス量が増加します。ドゥシャンヌ型筋ジストロフィー症のモデルマウス (mdx マウス) にレスベラトロールを投与すると、筋の酸化ストレス量が低下し、骨格筋量は増加し、特に遅筋の増加が見られ、骨格筋や心筋の繊維化の抑制や心筋肥大の抑制、血清クレアチンキナーゼの低下、筋力や筋の持久力の増加 (Hori *et al.* J Pharmacol Exp Ther. 338, 784-794, 2011; Kuno *et al.* J Biol Chem. 288, 5963-5972, 2013; Sebori ら未発表) が観察されました。

[本研究] 筋ジストロフィー症の患者さんを対象として、レスベラトロール経口投与の安全性と有効性について調べます。

[対象者] 12 歳以上のドゥシャンヌ型、ベッカー型、福山型の筋ジストロフィー症の患者さん

[予定症例数] 10 名

[実施場所] 札幌医科大学附属病院で行います。

[実施期間] 平成 26 年 7 月 1 日から予定症例数に達するまで実施いたします。

[投与方法]

投与方法：所定の検査（血液、筋力、心臓、呼吸機能など）のあとにレスベラトロールを一定期間服用していただきます。投与中は 2-4 週間に 1 回外来受診をして検査を受けていただき、投与終了 4 週間後にもう一度外来を受診して検査を受けていただきます。

[研究実施者]

札幌医科大学筋ジストロフィー症治療研究チーム

医学部小児科学講座 責任者：堤裕幸（つつみひろゆき）教授

医学部神経内科学講座 責任者：下濱俊（しもはましゅん）教授

保健医療学部理学療法第一講座 責任者：小塚直樹（こづかなおき）教授

医学部薬理学講座 責任者：堀尾嘉幸（ほりおよしゆき）教授

臨床研究実施担当責任者：医学部小児科学講座 川村健太郎（かわむらけんたろう）診療医

[備考]

札幌医科大学附属病院に受診されていない患者さんは、ご担当の主治医からお問い合わせ下さい。

<研究の意義・今後への期待>

レスバトロールは健康食品として市販されており、経口投与での安全性は高いものと考えられますが、本研究ではその安全性をまず調べるとともに、有効性と至適な投与量について検討します。

筋ジストロフィー症の進行をレスバトロールが抑制したり遅らせたりする効果が観察されれば、現在治療法のない本疾患を持つ患者さんに福音となると考えています。

<本件に関するお問い合わせ先>

臨床研究実施担当責任者： 札幌医科大学医学部小児科学講座 診療医・川村健太郎

TEL： 011-611-2111（内線 3417） FAX：011-611-0352

E-メール：k.kawamura@sapmed.ac.jp

札幌医科大学広報（取材申し込み先）

担当 阿部・澤田

TEL:011-611-2111（内線2165・2217） FAX：011-6911-2237

E-メール：kouhou@sapmed.ac.jp